天麻之藥效研究進展

謝明村　吳啓瑞

中國醫藥學院　中國藥學研究所

摘　要

天麻（赤箭）始載於神農本草經，主治「肝風內動之頭痛、頭暈目眩」；現代藥理學研究指出具抗痙攣、鎮靜、鎮痛及降壓作用。本研究擬針對智力強化作用，開發天麻及其活性成分之新藥效。天麻粗抽物可改善學習記憶障礙，分離成分中天麻苷 (gastrodin) 及天麻苷元 (p-hydroxybenzyl alcohol) 亦具改善作用，且以天麻元爲佳；而其作用亦較智力強化藥 piracetam 爲佳。

前　言

天麻爲蘭科植物天麻 *Gastrodia elata* BLUME 的乾燥塊莖。始載於神農本草經，因其莖似箭、色赤，故原名「赤箭」；主治「肝風內動之頭痛、頭暈目眩」。直至藥性論，始稱「天麻」；另因其性有風不動，無風自搖，故又名「定風草」。

天麻，按用藥法象：「其用有四：『療大人風熱頭痛、小兒風癇驚悸、諸風麻痹不仁、風熱語言不遂』。」；另於藥性論載有：「治語多恍惚，多驚失志」。而現代藥理學研究，僅指出天麻無急、慢性毒性，具鎮靜、鎮痛、抗痙攣、擴張腦血管、增加腦血流、降壓及抗發炎作用；臨床主要用於治療神經衰弱、眩暈症、癲癇、神經痛等 [(1)] 。因此，本研究之目的即在分離天麻之有效成分，並期自中藥開發智能增進劑，實驗步驟：(1)天麻塊莖經甲醇抽取後，再以有機溶媒－氯仿、乙酸乙酯、正丁醇及水進行分離各有效成分層，並供藥理活性之研究。(2)採被動迴避學習反應及各類誘發大白鼠行爲操作能力障礙物質，如誘發學習獲得障礙物質 scopolamine、 p-chloroamphetamine 、 apomorphine ，誘發記憶鞏固障礙物質cycloheximide ，及誘發記憶再現障礙物質 apomorphine ，並以 piracetam 爲正對照組；評估並比較對大白鼠學習記憶能力之影響。

實驗之部

一、天麻之生長發育[(2)]

天麻無根、無綠色葉片；其生長主採共生生活，即須與雙菌共生，才能獲得營養，完成發芽及生長繁殖。天麻之主要生活史，包括下列三大階段：種子萌發（有性生殖階段）、地下球莖生長（無性生殖階段）及開花結果階段。

*1.*種子萌發（有性生殖階段）[(2)]

天麻與共生萌發菌【紫萁小菇（ *Mycena osmundicola* Lange ）】共生，依賴共生菌提供營養。前期：在種子播種後，共生菌以菌絲侵入播種種子之種皮，萌發菌吸取種子之營養進行繁殖；至後期：侵入之萌發菌侵入種子大型細胞而被該處之消化細胞所分解，進而提供種子發芽之營養。

*2.*地下球莖生長（無性生殖階段）[(2)]

天麻與與共生菌【蜜環菌（ *Armillaria mellea* Quel ）】建立共生關係，互賴彼此供給營養，以供生長發育。在天麻生成原球莖後，蜜環菌即以菌索寄生至天麻根莖，利用根莖之營養，進行生長繁殖。但當蜜環菌侵入種子之大型細胞，即被該

處之消化細胞所消化，以供根莖新生芽生長之營養。但若天麻原球莖未受蜜環菌所寄生而發展出共生關係，則天麻即以原球莖之型態生長而無新生芽之形成。

二、天麻之偽、劣品(3)

1. 市場常見之天麻劣品有：中空春麻，內以澱粉或馬鈴薯充填、初採之春麻，插入鐵絲、鐵條或鐵釘。
2. 市場常見之天麻偽品有：紫茉莉、芭蕉芋、商陸、黃精、馬鈴薯、甘薯。

三、實驗材料

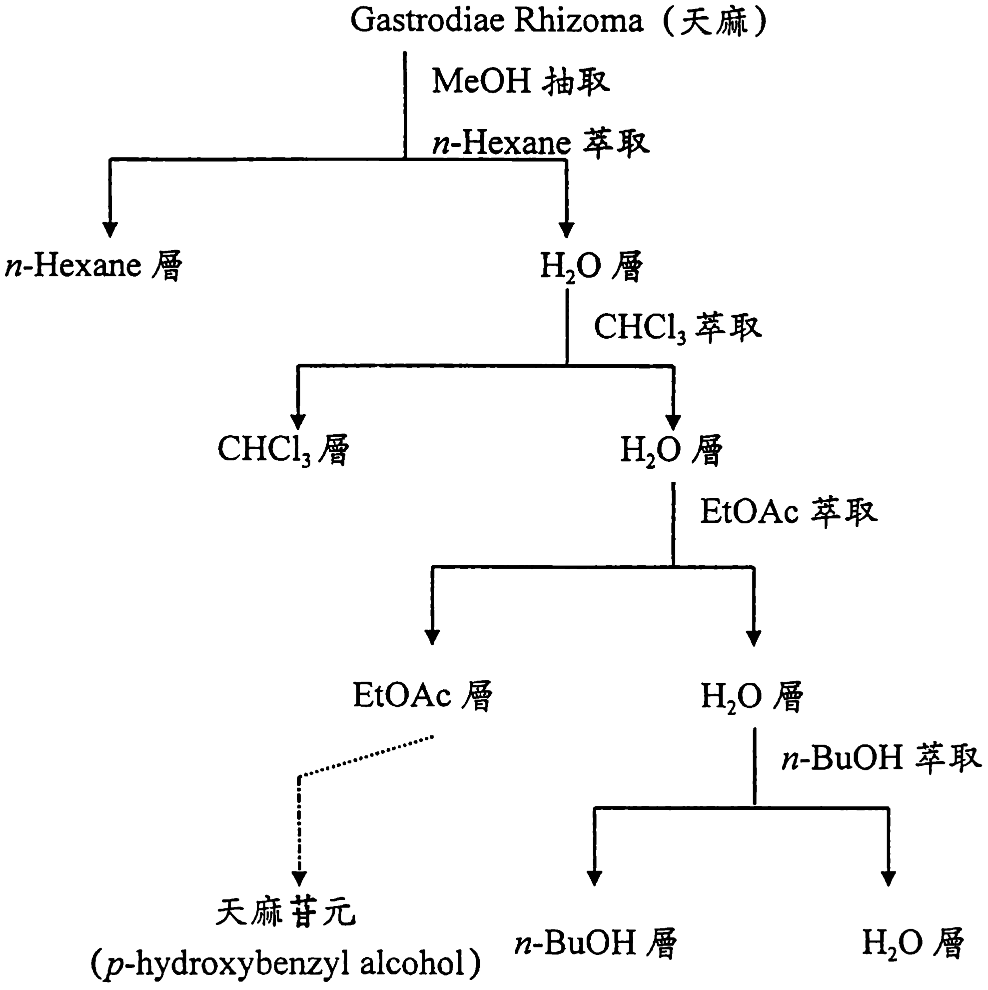

Fig. 1. 天麻苷元之分離流程圖

本實驗使用之天麻苷元 (p-hydroxybenzyl alcohol ，HBA) 係依本所之分離流程，由蘭科 (Orchidaceae) 植物天麻 (*Gastrodia elata* BLUME) 之乾燥塊莖抽取製備純化而得 (抽取分離流程如 Fig. 1) 。天麻飲片於室溫下，以甲醇浸潤二週，傾出浸出物，同法萃取 3 次，萃取液減壓濃縮後可得粗萃取物，抽取率 10.19 % 。甲醇粗萃取液以水溶解後，置於分液漏斗中，依次以正己烷、氯仿、乙酸乙酯及水飽和過之正丁醇萃取，得到正己烷層 (4.36 %) 、氯仿層 (2.90 %) 、乙酸乙酯層 (5 %) 、正丁醇層 (29.7 %) 及水層 (56.8 %) 。乙酸乙酯層濃縮乾後，通入矽膠管柱，並依次以正己烷 / 乙酸乙酯 (1 : 1) 及氯仿 / 甲醇 (9 : 1) 沖提。氯仿 / 甲醇沖提液濃縮乾後，再通入 Sephadex LH-20 管柱，並以甲醇沖提，收集 7-10部份，經濃縮乾後，即得天麻苷元 (0.58 %) 。

四、實驗儀器

本實驗係使用「被動迴避學習 (passive avoidance) 反應測定裝置」 (Muromachi Kikai Co. Ltd. Japan) ，此裝置分成兩部份：實驗箱 (shuttle box) 係為一經中間閘門分隔為相同大小二室 (48 × 20 × 30 cm) 的箱子及其控制器 (MCU - 101 Controller ，Muromachi Kikai Co. Ltd. Japan) ；在實驗裝置處置上，於相同大小二室之其中一室上方 30 cm 處置一 20W 之電燈泡，將相同大小二室區隔為明暗二室，中以門閘控制。

五、被動迴避學習反應

適應期：於訓練前 24 小時，先將大白鼠置於實驗室中適應 2 小時後，置入實驗箱之明室中，同時閘門開啓，待 10 分鐘後，取出大白鼠，歸回飼養籠。訓練期：將大白鼠置入明室，同時開啓閘門，待大白鼠進入暗室後，關閉閘門，同時於底板通以電流 (1.0 mA ，2 sec) ，待電刺激後 5 秒，自暗室取出大白鼠，歸回飼養籠。測定期：於訓練後 24 小時，再將大白鼠置入明室，同時並開啓閘門，記錄大白鼠在明室之滯留時間 (step-through latency ，STL) 。當於明室之滯留時間大於 5 分鐘 (300 秒) 時，則稱大白鼠之學習記憶能力正常。

六、天麻及其活性成分對藥物誘發學習記憶障礙之影響

天麻粗抽物 (0.5 、 1 g/kg ， p.o.) 、各層分離物 (50 mg/kg ， p.o.) ，於一週長期給藥之最後一次給藥後 1 小時進行訓練，並與誘發學習障礙物質 scopolamine HBr(1.0 mg/kg ， i.p. ，於訓練前 30 分鐘給藥)(5) 併用，依前法 (方法五) ，記錄大白鼠在明室之滯留時間。病理對照組給予 scopolamine HBr 。而空白對照組則給予 saline 。

天麻苷元(0.5 、 1 、 5 、 25mg/kg, p.o.) ，於口服給藥後 1 小時進行訓練或於測定前 1 小時口服給藥，且與下述之誘發學習障礙物質併用，依前法 (方法五) ，記錄大白鼠在明室之滯留時間。病理對照組給予下述之誘發學習記憶障礙物質。而空白對照組則給予 saline 。正對照組則給予 piracetam(50 、 100 、 300 mg/kg ，p.o.)，亦於口服給藥後 1 小時進行訓練或於測定前 1 小時口服給藥。

scopolamine HBr(1 mg/kg, i.p.)於訓練前 30 分鐘給藥 (5) 。

p-chloroamphetamine(2.5 mg/kg, i.p.)於訓練前 30 分鐘給藥 (6) 。

cycloheximide(1.5 mg/kg, s.c.) 於訓練後立刻給藥 (7) 。

apomorphine(1 mg/kg, s.c.)於測定前 20 分鐘前給藥 (8) 。

結　果

一、天麻粗抽物及各層分離物對 scopolamine 誘發被動迴避學習反應障礙物質之影響

如 Fig 2 ，訓練前 30 分鐘給予 scopolamine ，可縮短大白鼠在明室之滯留時間，誘發大白鼠學習獲得障礙。天麻甲醇粗抽物(0.5 、 1 g/kg) 經一週長期口服給藥後，對 scopolamine 誘發之大白鼠學習獲得障礙具改善作用 (P<0.01) 。而天麻各有機分離層 (50 mg/kg) 經一週長期口服給藥後，僅天麻之正丁醇層及乙酸乙酯層具改善作用，且以乙酸乙酯層之作用較佳 (P<0.001)(Fig 3) 。

二、天麻苷元對誘發被動迴避學習反應障礙物質之影響

如 Fig 4 ，於訓練前 1 小時口服給予天麻苷元 (1-25 mg/kg) ，對 scopolamine 誘發之大白鼠學習獲得障礙並無改善作用 (P>0.05) ；但正對照組 piracetam(50-300 mg/kg)於訓練前 1 小時口服給予，在 100 mg/kg 下即有改善作用，並呈劑量依存性 (P<0.01) 。

於被動迴避訓練期前 30 分鐘給予 p-chloroamphetamine ，可縮短大白鼠在明室之滯留時間，誘發大白鼠學習獲得障礙。若於訓練前 1 小時口服給予天麻苷元(0.5 、 1 、 5 、 25 mg/kg) ，在 1-25 mg/kg 下對 p-chloroamphetamine 所誘發之大白鼠學習獲得障礙有明顯之改善作用，其作用與劑量呈倒 U 形關係且於 5 mg/kg之作用最佳 (P<0.01) 。 Piracetam 於 100 mg/kg 有改善作用，其作用與劑量亦呈倒 U 型關係 (P<0.05)(Fig 5) 。

於被動迴避之訓練期後立刻給予 cycloheximide ，可縮短大白鼠在明室之滯留時間，誘發大白鼠記憶鞏固障礙。若於訓練前 1 小時口服給予天麻苷元(0.5 、 1 、 5 、 25 mg/kg) ，在 1 、 5 、 25 mg/kg 下對 cycloheximide 所誘發之大白鼠記憶

鞏固障礙有明顯之改善作用，其作用與劑量呈倒 U 形關係且於5 mg/kg之作用最佳 (P<0.001) 。 Piracetam 於100 mg/kg有改善作用，其作用呈劑量依存性 (P<0.01) (Fig 6) 。

於被動迴避之測定期前 20 分鐘給予 apomorphine ，可縮短大白鼠在明室之滯留時間，誘發大白鼠記憶再現障礙。若於測定前1小時口服給予天麻苷元(0.1 、 0.5 、1 、5 、25 mg/kg)，在0.5 、1 、5 、 25 mg/kg 下對 apomorphine 所誘發之大白鼠記憶再現障礙有明顯之改善作用，其作用與劑量呈倒 U 型關係且於 1 mg/kg之作用最佳 (P<0.001) 。 Piracetam 於300 mg/kg始有改善作用 (P<0.05) (Fig 7) 。

結 論

天麻粗抽取物在 1 g/kg 之劑量，每天一次連續給藥一週後，可改善 scopolamine 誘發之學習獲得障礙；進一步以不同溶媒進行抽取，所獲得之各有機溶媒層抽取物在 50 mg/kg 劑量，每天一次連續給藥一週後，發現僅乙酸乙酯層及正丁醇層抽取物，可改善 scopolamine 誘發之學習獲得障礙。乙酸乙酯層及正丁醇層抽取物再經矽膠管柱層析法進行分離，由乙酸乙酯層抽取物中分離得天麻苷元；天麻苷元，每天一次連續給藥一週後，亦可改善 scopolamine 誘發之學習獲得障礙。爲更進一步確定天麻苷元對學習記憶障礙之改善作用，我們續探討天麻苷元對記憶鞏固障礙之影響。在記憶鞏固過程，蛋白質合成爲必需因素，因此蛋白質合成抑制劑如 cycloheximide、 anisomycin 、 puromycin 等均能造成記憶鞏固損害； cycloheximide 主要阻斷 mRNA 之轉錄，抑制約 80% 之蛋白質合成，以造成記憶鞏固之障礙。本研究發現天麻苷元每天一次連續給藥一週後，亦可改善 cycloheximide 誘發之記憶鞏固障礙。

在記憶形成過程，人體首要反應便是神經活性之改變，而這則包含 acetylcholine 、 dopamine 及serotonin等神經系統之改變；並更進一步則牽涉蛋白質之合成及基因轉錄之過程 [9] 。首先，中樞乙醯膽鹼神經系統已經確認在學習記憶過程扮演重要角色；而乙醯膽鹼拮抗劑 scopolamine 誘發之智能障礙型態，亦已廣被用於篩選各類智能增進劑開發之動物模式 [5] 。本研究於訓練前投與 scopolamine ，可縮短大白鼠在明室之滯留時間，造成學習獲得障礙，證實學習獲得過程需乙醯膽鹼神經系統之參與。天麻苷元在一次給藥後，不論於何劑量下 (1-50 mg/kg) 對 scopolamine誘發之大白鼠學習獲得障礙均無改善作用；但正對照組 piracetam 在 100 mg/kg 下即有改善作用，此結果與 Schindler 等之研究結果相同。其次，中樞

serotonin 系統在脊椎動物之學習行爲模式中，咸認爲扮演負向性之角色。pchloroamphetamine爲serotonin釋出促進藥，可活化中樞serotonin神經系統之活性，於訓練前投與可誘發大白鼠學習獲得障礙 (6) 。本研究於訓練前投與 p-chloroamphetamine，亦可縮短大白鼠在明室之滯留時間，造成學習獲得障礙，證實學習獲得過程需serotonin神經系統之參與。天麻苷元在 1-25 mg/kg 下，對 p-chloroamphetamine誘發大白鼠學習獲得障礙有明顯之改善作用，其作用曲線呈倒U形且於 5 mg/kg 時作用最佳；而正對照組 piracetam 於100 mg/kg始有改善作用，其作用曲線亦呈倒 U 型。再者，記憶鞏固過程中，蛋白質合成爲必需之因素；在動物學習行爲模式之研究，於訓練後投與 cycloheximide ，可抑制約 80% 之蛋白質合成，並縮短大白鼠在明室滯留之時間而造成記憶鞏固障礙 (7) 。本研究於訓練後投與cycloheximide，亦可造成記憶鞏固障礙，證實記憶鞏固過程需蛋白質、 DNA 之參與。天麻苷元在 1-25 mg/kg 下，對cycloheximide 誘發大白鼠記憶鞏固障礙有明顯之改善作用，其作用曲線呈倒 U 形且於5 mg/kg作用最佳，而正對照組 piracetam於100 mg/kg有改善作用。而在記憶再現過程，中樞 dopamine 系統扮演負向性之角色；在動物學習行爲模式之研究，若於測定前給與高劑量(1 mg/kg)之apomorphine，可活化突觸後之 dopamine 神經，縮短大白鼠在明室之滯留時間而造成記憶再現障礙 (8) 。本研究於測定期前給予 apomorphine ，亦可縮短大白鼠在明室之滯留時間而誘發記憶再現障礙，證實記憶再現過程需 dopamine 神經系統之參與。天麻苷元在 0.5-25 mg/kg ，對 apomorphine 引發大白鼠記憶再現障礙有明顯之改善作用，其作用曲線呈倒 U 型且於1 mg/kg之作用最佳；而正對照組 piracetam則於300 mg/kg始有改善作用。

未來開發研究

天麻必須與蜜環菌共生才能生長發育，將來以人工培養蜜環菌絲體，供開發利用。台灣雖有同科植物，但未見開發；將來亦可供開發利用。

參考文獻

1. 黃正良：我國天麻的藥理研究及臨床應用現狀。中西醫結合雜誌 1985；5：251-254。

2. 徐錦堂：中國天麻栽培學，北京醫科大學暨中國協和醫科大學聯合出版社，北京 1993。

3. 陳俊華、黃光中：中藥天麻及其僞品形態組織比較。中國藥學雜誌 1992；27：715-717。

4. Jodar L, Kaneto H: Synaptic plasticity: stairway to memory. Jpn J Pharmacol 1995; 68: 359-387.

5. Quartermain D, Leo P: Strength of scopolamine-induced amnesia: A function of time between training and testing. Behav Neural Biol 1988; 50: 300-310.

6. Ogren SO: Evidence of a role of brain serotonergic neurotransmission in avoidance learning. Acta Physiol Scand Suppl 1985;544:1-71.

7. Davis HP, Squire LR: Protein synthesis and memory: A review. Psychol Bull 1984;96:518-559.

8. Ichihara K, Nabeshima T. Kameyama T: Opposite effects induced by low and high doses of apomorphine on single-trial passive avoidance learning in mice. Pharmacol Biochem Behav 1988;30:107-113.

9. Izquierdo I: Endogenous state dependency: Memory depends on the relation between the neurohumoral and hormonal states present after training and at the time of testing. In: Lynch G, McGaugh JL, Weinberger NM (Eds.), Neurobiology of learning and memory, The Guilford Press, New York, 1984; pp.333-350.

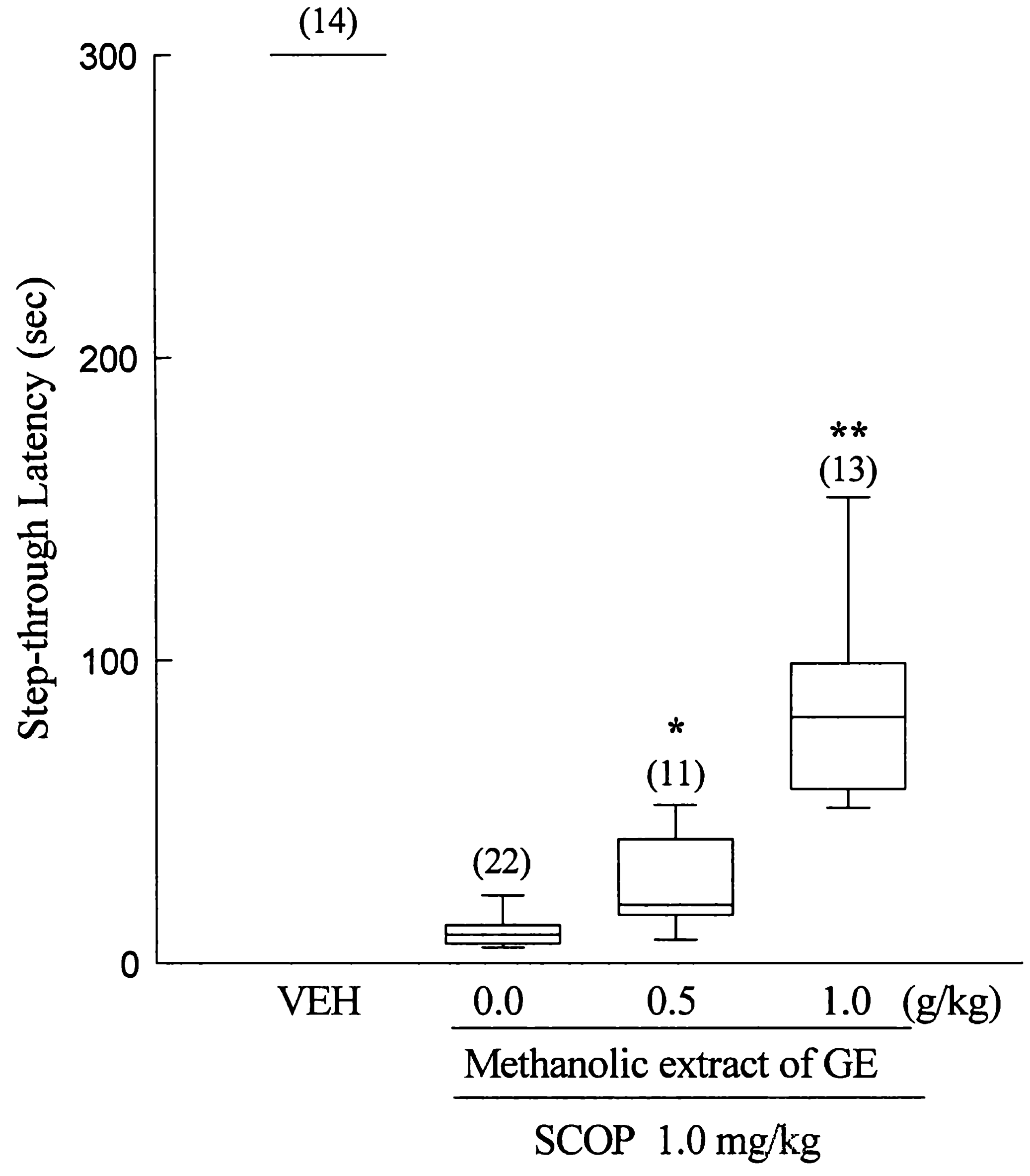

Fig 2. Effects of subacute (7 days) administration of methanol extract of *Gastrodia elata* (GE) on the SCOP-induced learning acquisition impairment of passive avoidance response in rats. Each column represents the medians and the range inside 5th and 95th percentile. * $P<0.05$, ** $P<0.01$ compared with SCOP group.

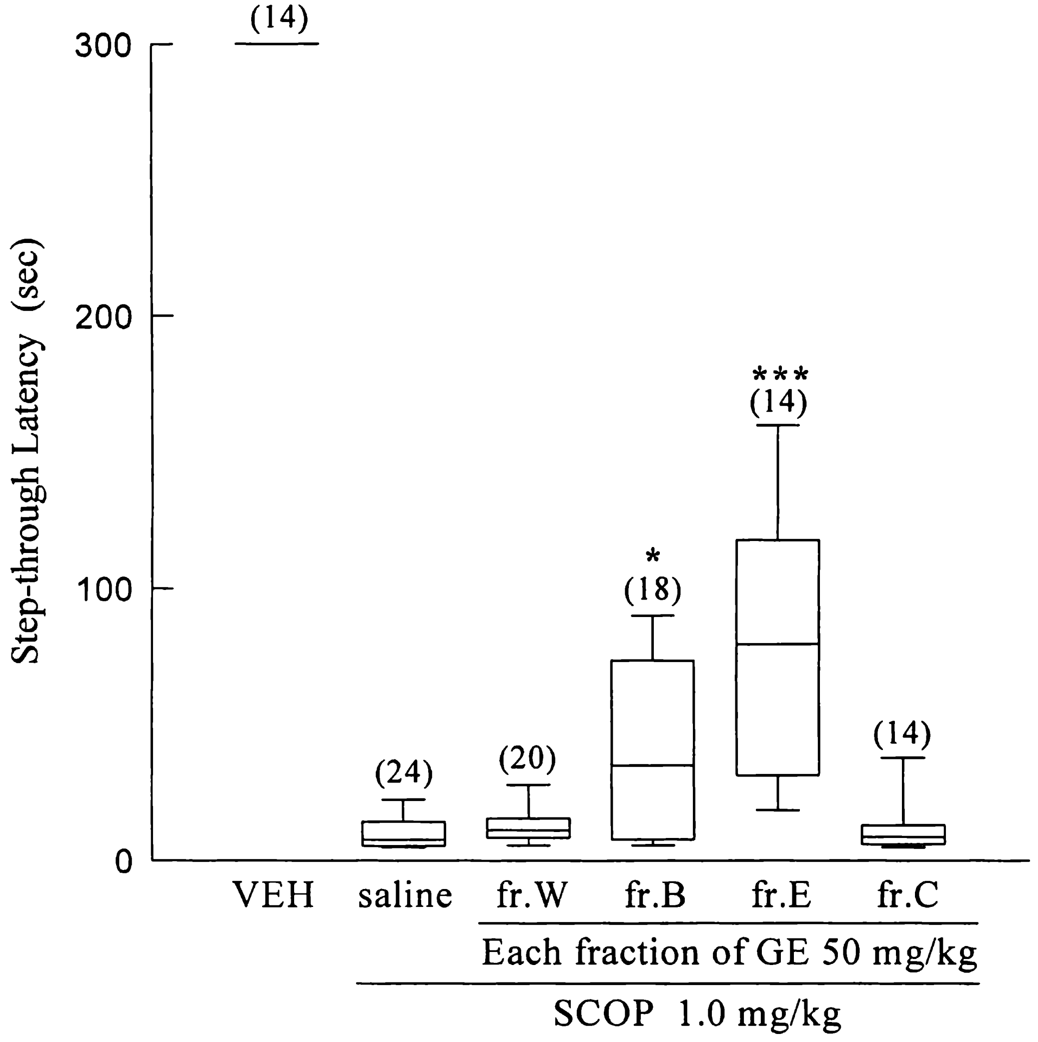

Fig 3. Effects of subacute (7 days) administration of each fraction of methanol extract on the SCOP-induced learning acquisition impairment of passive avoidance response in rats. Each column represents the medians and the range inside 5th and 95th percentile. * P<0.05, *** P<0.001 compared with SCOP group. Fr. C., fr. E., fr. B. and fr. W. represent chloroform, ethyl acetate, n-butanol and aqueous fractions of methanol extract, respectively.

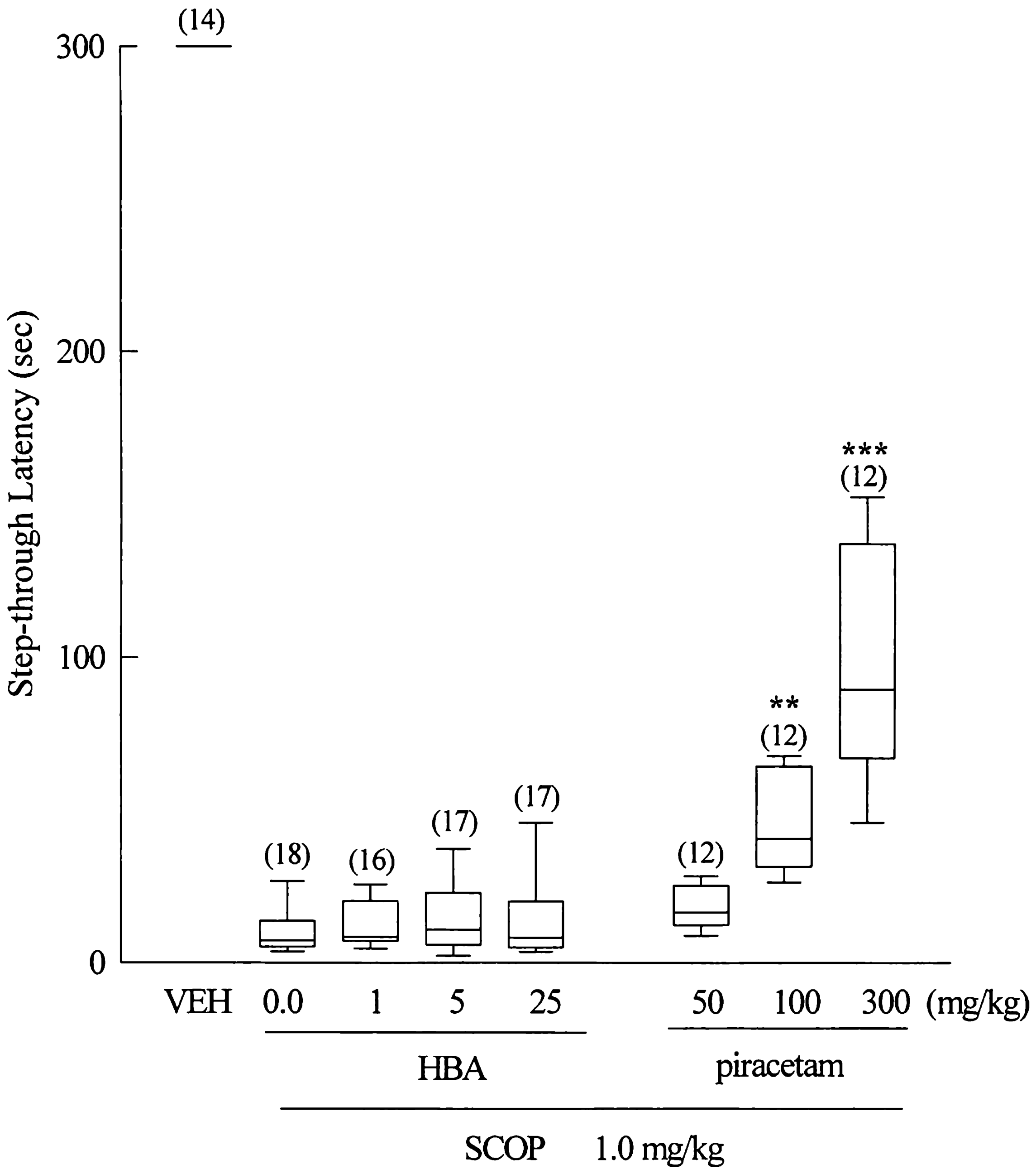

Fig 4. Effect of *p*-hydroxybenzyl alcohol (HBA) on the SCOP-induced learning acquisition impairment of passive avoidance response in rats. Each column represents the medians and the range inside 5th and 95th percentile. ** P<0.01, *** P<0.001 compared with SCOP group.

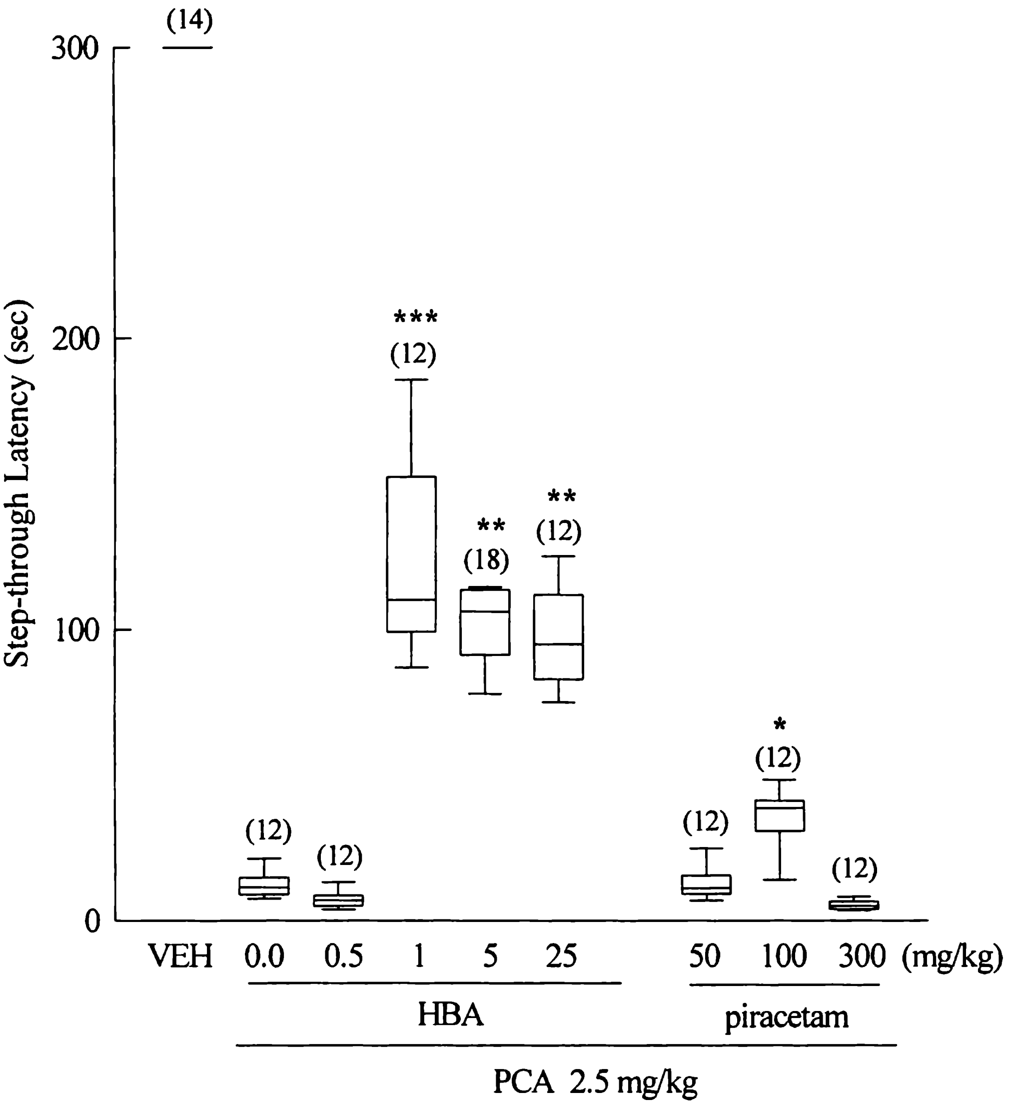

Fig 5. Effect of *p*-hydroxybenzyl alcohol (HBA) on the PCA-induced learning acquisition impairment of passive avoidance response in rats. Each column represents the medians and the range inside 5th and 95th percentile. * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 compared with PCA group.

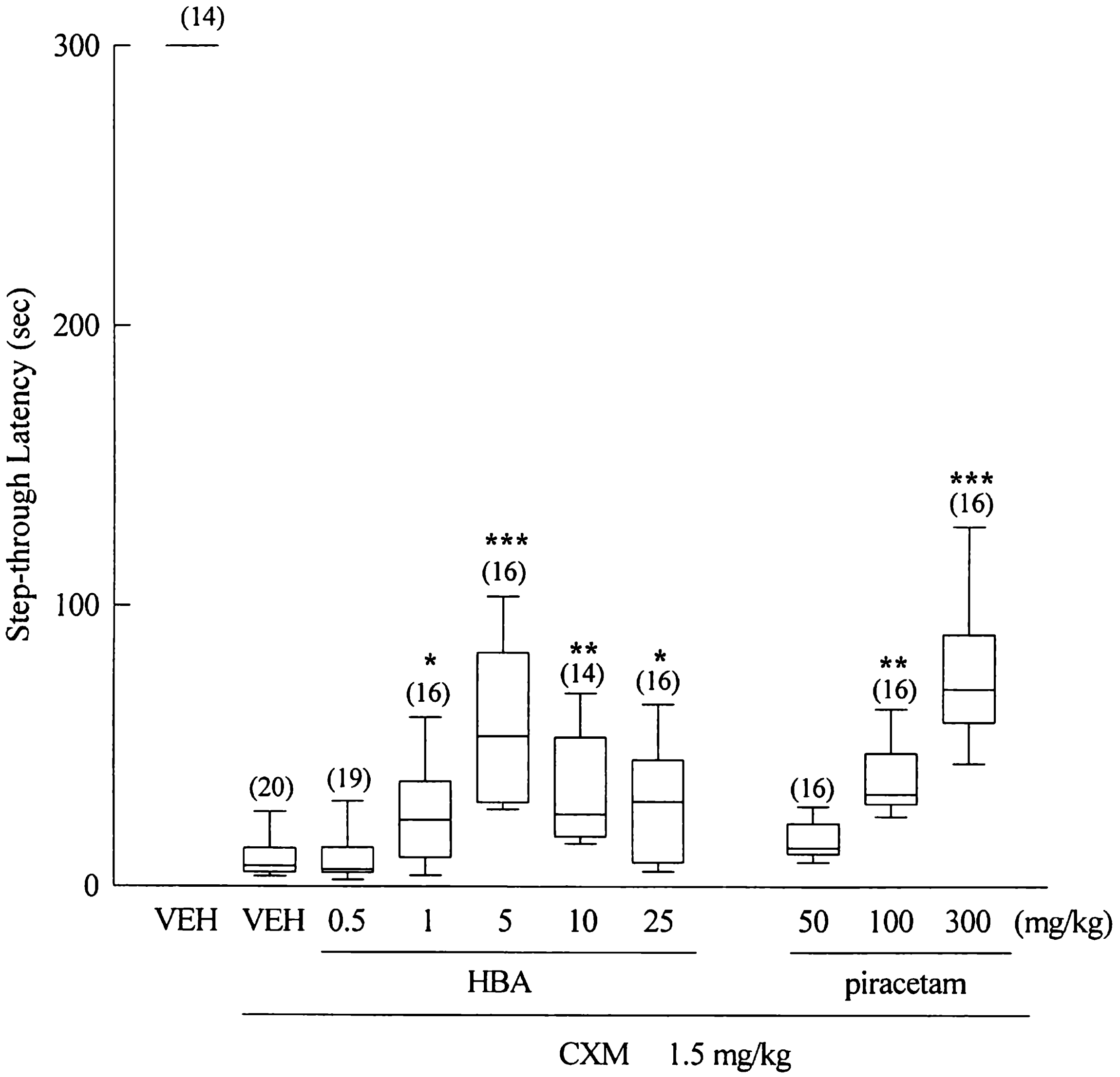

Fig 6. Effects of *p*-hydroxybenzyl alcohol (HBA) and piracetam on the CXM-induced memory consolidation impairment of passive avoidance response in rats. Each column represents the medians and the range inside 5th and 95th percentile. * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 compared with CXM group.

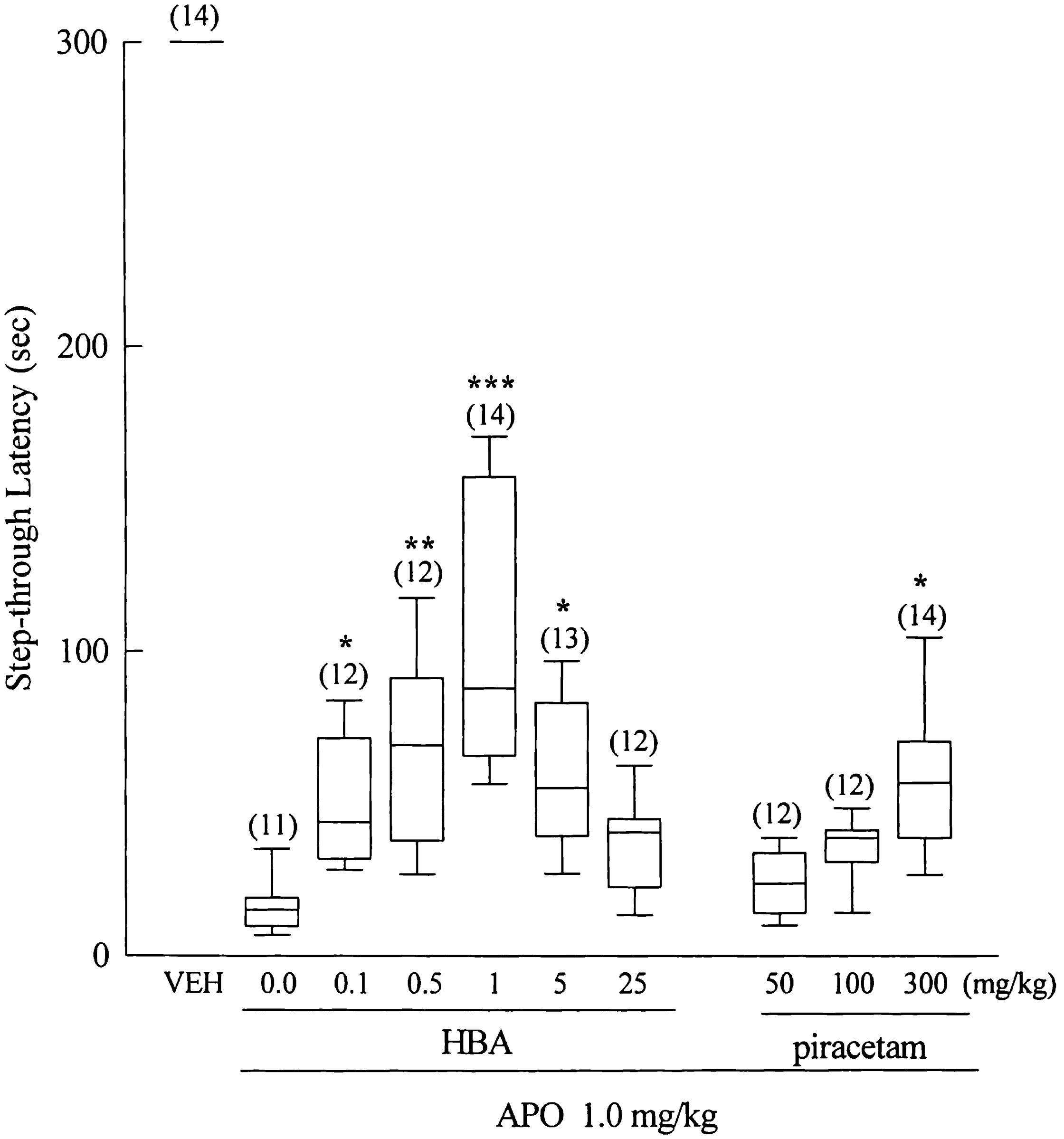

Fig 7. Effects of *p*-hydroxybenzyl alcohol (HBA) and piracetam on the APO-induced memory retrieval impairment of passive avoidance response in rats. Each column represents the medians and the range inside 5th and 95th percentile. * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 compared with APO group.

Recent Pharmacodynamic Study of *Gastrodia Elata*

Hsieh Ming-Tsuen and Wu Chi-Rei
Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences, China Medical College

Abstract

Gastrodia elata (GE), described in Sheng-Nung-Pen-Tsao-Ging, was used to cure headache and dizziness caused by hypertension. Recent pharmacological reports suggested GE possessed anticonvulsive, sedative, analgesic and antihypertensive effects. The present study was attempted to vealuate the new (cognitive-enhancing) effects of GE and its constituents. GE extract significantiy counteracted the memory inpairment. Gastrodin and p-hydroxybenzyl alcohol(HBA) were isolated from GE extract and also significantly counteracted the memory impairment. The counteracting effect of HBA was greater than that of gastrodin and nootropics piracedam.